

アミノトロポンおよびアミノトロポロン誘導体の研究

著者	戸田 紘子
号	41
発行年	1970
URL	http://hdl.handle.net/10097/15586

学位の種類 薬学博士

学位授与年月日 昭和 4 5 年 7 月 7 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

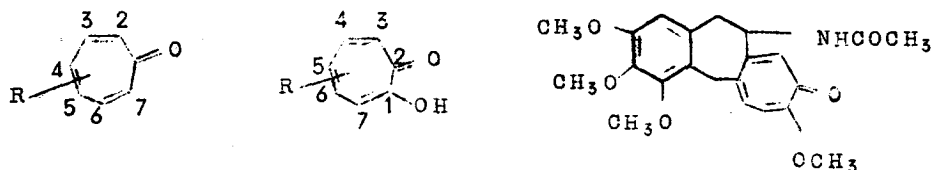
(主 查)

教授 南 原 利 夫

論文内容要旨

AminotroponeおよびAminotropolone誘導体の研究

トロポノイド系芳香族化合物の化学は1930年代に特殊な天然物の研究に端を発し、単にトロポノイド化学としてのみならず、非ベンゼン系芳香族化合物の化学として大いに発展してきた。

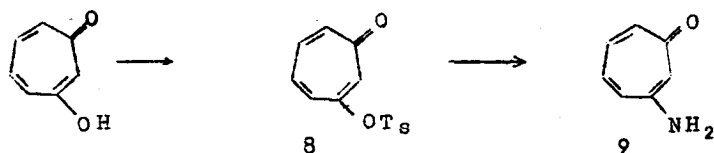


- 1: R=H 7: R=OCH₃ 2: R=H
3: R=NH₂ 4: R=NH₂

Tropone (1) および tropolone (2) はトロポノイド系化合物の母体であり、ベンゼン系化合物における benzene と phenol の関係にある。そして hydroxytropone 類 (tropolone 類) と aminotropone 類の関係は phenol と aniline の関係に相当する。一方、Colchicine (5) はトロポノイド化合物のアミノ誘導体と考えられ、また、細胞分裂に対して非常に特異的な作用を示すことが知られている。それ故、aminotropone 類 (3) および aminotropolone 類 (4) の物理的、化学的性質を詳しく調べることは化学的にも生理学的にも興味深く、また意義のあることと考えられる。2-Aminotropone (6) (3; 2位 NH₂) 誘導体は合成が早くなされたこともあつて、諸性質がかなり細かに調べられているが、その他の aminotropone および aminotropolone 類については現在まで2, 3の報告をみるにすぎない。著者は以上に述べた点を考慮し、他のトロポノイド化合物およびベンゼン系化合物と性質を比較しながら、種々の aminotropone および aminotropolone 誘導体の合成と反応、および物理化学的性質の検討を行つた。

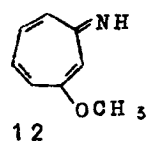
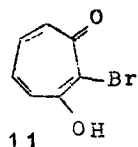
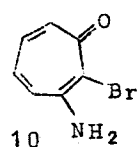
第一章 Aminotropone 誘導体の合成と反応

第一節 3-Aminotropone (9) の合成と反応



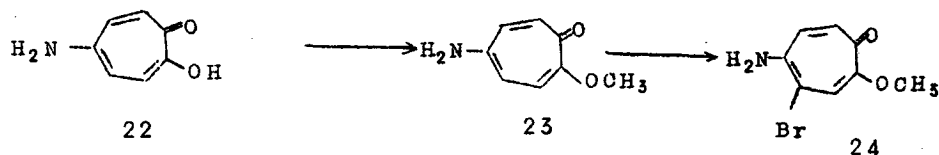
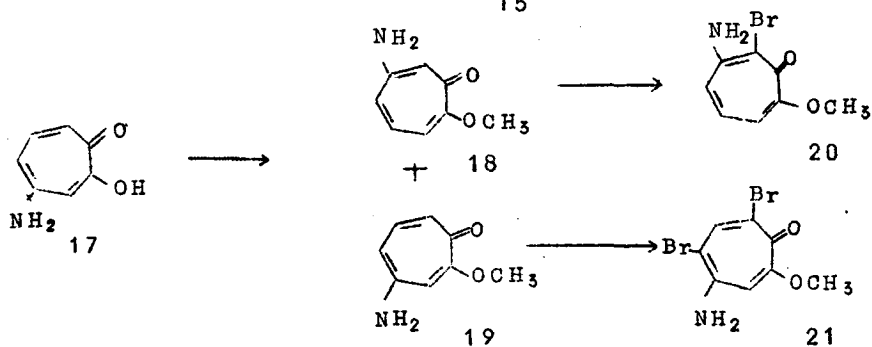
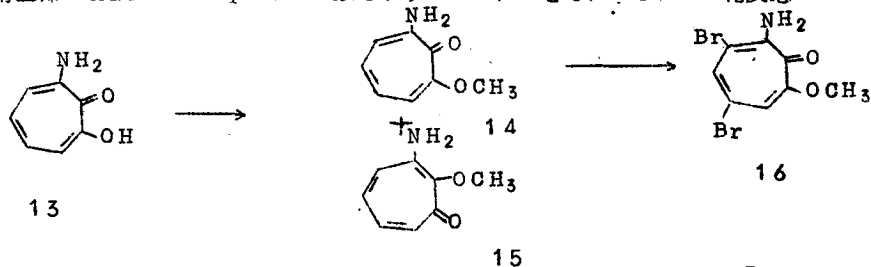
(9) はトロポノイド化合物の母体のひとつであるにもかかわらず、現在まで合成が成功して

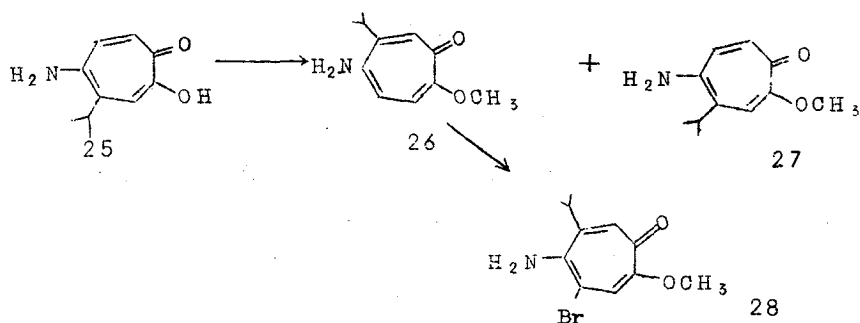
いない。著者はその合成を試み、3-tosyloxypone (8) の ammonolysis によつて (9) を得た。2-Aminotropone が 2-methoxytropone (7; 2位 OCH₃) の ammonolysis により容易に得られるのに対し、3-methoxytropone (7; 3位 OCH₃) の ammonolysis は進行しない。(9) を臭素と処理すると条件の違いにより 3-amino-2-bromotropone (10) あるいは 2-bromo-3-hydroxytropone (11) が得られる。



また、(9) をジメチル硫酸と処理すると 3-methoxytropone imine (12) が得られる。

第二節 Aminotropone 類のメチルエーテルとそれらのブロム化反応





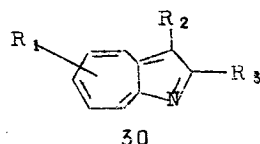
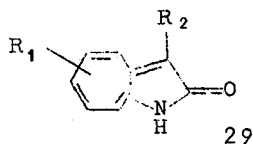
Tropolone (2) および 2-aminotropone (6) (3; 2位NH₂) のブロム化反応では 3-, 5-, および 7- 一位にブロム化が起るのに対し 2-methoxytropone (7; 2位OCH₃) ではむしろ付加反応が先行することが知られているが、アミノ基とメトキシ基を併せもつトロポノイド化合物の場合にはアミノ基がどのような影響を及ぼすかを検討した。

3-Aminotropolone (13) は 2 種類のメチルエーテル (14 および 15) を与え, (14) を臭素と処理すると 3,5-ジブロム体 (16) を与える。4-Aminotropolone (17) からはメチルエーテル (18) および (19) が得られ, それらのブロム化反応では, (18) から 2-ブロム体 (20), (19) からは 5,7-ジブロム体 (21) が得られる。5-Aminotropolone (22) のメチルエーテル (23) のブロム化では 4-ブロム体 (24) が得られる。(22) のイソプロピル置換体 (25) のメチルエーテル (26) は 4-ブロム体 (28) を与えるが他方のメチルエーテル (27) はブロム体を与えない。以上のことから, アミノ基を有する 2-methoxytropone 類のブロム置換反応はアミノ基の共鳴効果により電子密度が高まっている位置に起り, 2-methoxytropone としての挙動は示さないことが明かになった。

第二章 Aminotropone および Aminotropolone 類と Diketene

との反応

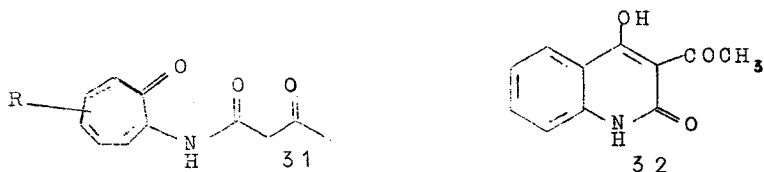
第一節 3-Acetyl-1-azaazulene 誘導体の合成とその関連反応



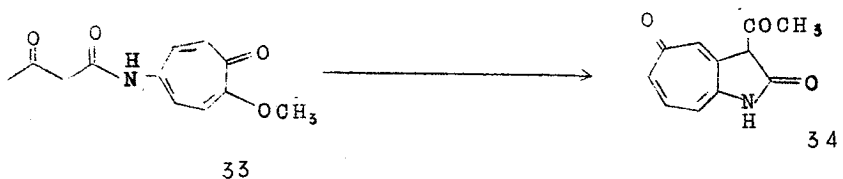
1-Azaazulene 誘導体 (30) は 5 員環複素環の縮環したトロポノイドとして注目されてきたが, 著者は diketene を用いて 1-azaazulene 類の有利な合成法を見出した。

2-Aminotropone とその 5-クロル置換体, および 2-amino-7-methoxytrop-

one(14)とdiketeneとの反応ではそれぞれ相当するN-acetoacetate類(31)を与え(31)はalkoxideとの処理で相当する1-azaazulane類(29)を与える。

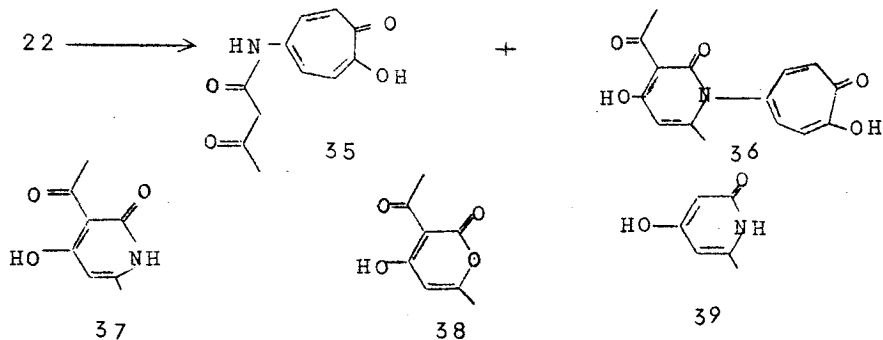


(29)はオキシ塩化磷との処理で2種類の1-azaazulene類(30; $R_2 = \text{COCH}_3$ or $-\text{C}(\text{Cl})=\text{CH}_2$, $R_3 = \text{Cl}$)を与える。また、2-amino-7-bromotroponeのacetoacetate(31; 7位Br)のアルカリ処理では(29)を与えずにカルボスチリル体(32)に転位する。一方、5-amino-2-methoxytropone(23)のN-acetoacetate(33)のアルカリによる縮環反応では、メトキシ基の離脱した異常縮環反応を起し、1-azaazulane類(34)を与えることを見出し、その反応機構をも明かにした。



第二節 5-Aminotropone(22)とdiketeneとの反応における副生成物の構造について

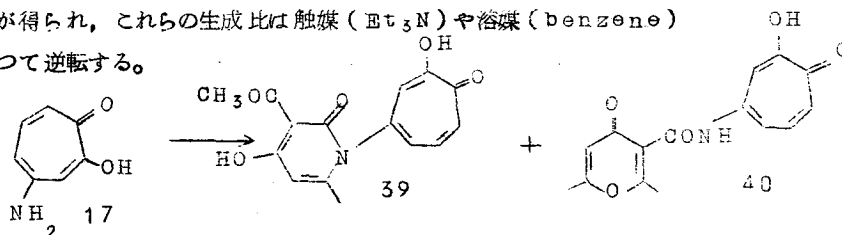
(22)とdiketeneの反応はN-acetoacetateを与えるが、この反応をさらに詳しく検討した結果、約10%の収率で新化合物(36)が生成することが分つた。



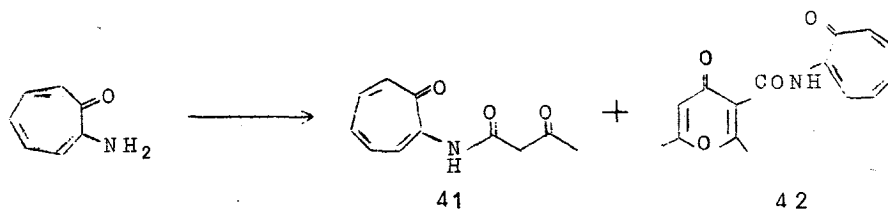
(36)を KMnO_4 酸化すると α -Pyridone誘導体(37)が得られる。Dehydroacetic acid(38)から導びかれたピリドン体(39)が(37)の脱アセチル体と一致したことから、(36)は3-acetyl-4-hydroxy-6-methyl-1-(tropone-5'-yl)-2(1H)-pyridoneと決定された。

第三節 4-Aminotropolone (17) および 2-Aminotropone (3; 2位NH₂) と diketene との反応における生成物の構造について

(17) と diketene の反応では (35) に相当する N-acetoacetate は得られずに 2 種類の閉環体が得られ、これらの生成比は触媒 (Et₃N) や溶媒 (benzene) の有無によつて逆転する。



(39) の IR, NMR スペクトルは (36) に非常によく対応すること、および KMnO₄ 酸化で (37) を与えることから、3-acetyl-4-hydroxy-6-methyl-1-(tropolon-4'-yl)-2(1H)-pyridone と決定された。一方、(40) は (39) と同じ分子式を有するが、互いに構造異性体であることがわかった。著者は IR, NMR スペクトルの比較検討と別途合成により (40) の構造を、N-(tropolon-4'-yl)-2,6-dimethyl-4-oxo-4H-pyran-3-carboxamide と決定した。2-Aminotropone と diketene との反応では N-acetoacetate (41) と (40) に相当する 7-Pyrone 誘導体 (42) を与える。

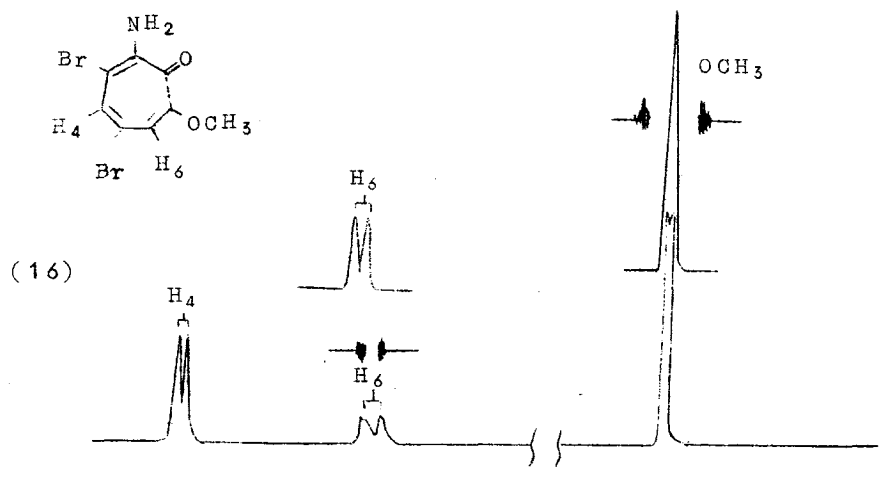


第三章 Aminotropone および Aminotropolone 誘導体の物理化学的性質

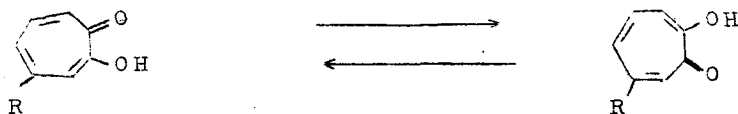
第一節 2-Methoxytropone 誘導体におけるメトキシプロトンと核プロトン間の

Long-Range Spin Coupling とその応用

著者は核についたメトキシ基プロトンと隣接環プロトン間の long-range spin coupling をトロポノイド化合物について初めて見出し、この現象が、第一章・第二節で述べたプロム置換体の構造を決定する上に非常に有用であることを見出した。たとえば 2-amino-3,5-dibromo-7-methoxytropone (16) の NMR スペクトルにおいて、メトキシ基プロトンと H₆ プロトンの broad な Signal は互いの double irradiation により Sharpp になる。このことは (16) がメトキシ基のとなり孤立した 1 個のプロトンが存在するような構造であることを示している。



第二節 AminotroponeおよびAminotropolone誘導体の塩基性度と不対称 Aminotropoloneの互変異性について



第二章・第二および第三節で述べた如く、アミノ基の位置の違いによりdiketeneとの反応成績体の種類が異なる。このことはトロポノイド系に対するアミノ基の寄与の違いを示すものと考えられる。この点を究明するひとつの手がかりとして、aminotroponeおよびaminotropolone類の塩基性度を測定した。その結果、アミノ基の位置がカルボニル基から遠ざかるにつれて塩基性度が高くなる傾向にあること、およびそれらの値(pKa, 1.59~3.61)はベンゼン系化合物のcyanoaniline, chloroaniline, およびbromoanilineとほぼ同程度であることが明らかになった。

また、3-aminotropolone(13)および4-aminotropolone(17)のような不対称トロポロン類には2つの互変異性体が考えられる。著者はUVスペクトルの比較により水溶液中における優勢型互変異性体を推定した。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文はトロポノイド系化合物の母体であるトロポンおよびトロポロンのアミノ誘導体について合成，反応あるいは物理化学的見地より検討を加えたものである。

著者は 3-amino tropone を 3-tosyloxytropone のアミノリシスにより始めて合成することが出来た。このものの反応性検討としてまず臭素化を試みいくつかの化合物の合成に成功した。またメチル化は O-メチル体を得，N-メチル体は得られないことを明らかにした。

次に aminotropolone 類のメチルエーテルの臭素化を試み aminotropone 類の臭素反応との差を比較した。

また，aminotropone および aminotropolone 類と diketene との反応を試みた。たとえば 2-amino tropone などより，N-acetoacetate を得るが，このものをアルカリ処理すると 1-azaazulanone 類に誘導出来る。また 2-amino-7-bromotropone のアセトアセテートよりは 3-acetyl-4-hydroxycarbostryrila を得るが，これは中間体としては前と同様に azaazulanone が生成し，これが環の再編 (7:5 → 6:6) が行われた転位反応を含むものと考えている。一方，5-amino-2-methoxytropone の N-アセトアセテートはメトキシルの離脱した 1-azaazulanone を与える異常な閉環反応を認め，この機構を解明した。



また aminotropolone と diketene との反応に於いて，アセトアセテート以外に 2 種の副産物が得られるが，その構造を分解反応，機器分析よりたとえば，3-acetyl-4-hydroxy-6-methyl-1-(tropolon-4'-yl)-2-pyridone および N-(tropolon-4'-yl)-2,6-dimethyl-4-oxo-4H-pyran-3-carboxamide と決定した。

次に物理化学的研究としてこれらの化合物の NMR のデータの検討を行つた。すなわち著者は 2-methoxytropone 誘導体の OCH₃ プロトンと核プロトン間に long-range spin coupling を始めて見出したが，これは構造決定の上で有力な手段となる。たとえば，2-

amino-3,5-dibromo-7-methoxytropone の NMR スペクトルに於いて OCH_3 プロトンと H_6 プロトンの broad な signal は double irradiation により sharp になる。このことは OCH_3 に隣接して孤立水素が存在することを示し、その構造解明に役立たせることが出来た。

また aminotropone および aminotropolone 類の塩基性度を測定した結果、アミノ基がカルボニル基から遠去かるにつれて塩基性度が高くなること、およびそれらの値 ($\text{pK}_a: 1.59 \sim 3.61$) はベンゼン系化合物の cyanoaniline, chloroaniline および bromoaniline とほぼ同程度であることを明らかにした。

最後にこれらの互変異性について UV スペクトルの比較により論じている。

以上、本研究は aminotropone および aminotropolone 誘導体の合成反応あるいは物理化学的見地より、いくつかの興味ある新しい知見を有している。よつて本論文は学位を授与するに値するものと認める。